

<https://helda.helsinki.fi>

Neonatal screening av metabola sjukdomar

Lapatto, Risto

2019

Lapatto , R 2019 , ' Neonatal screening av metabola sjukdomar ' , Finska Läkaresällskapets Handlingar , vol. 179 , nr. 1 , s. 40-45 . <
https://www.fl.s.fi/Site/Data/884/Files/Handlingar%20Lapatto%2019_9%20kopia.pdf >

<http://hdl.handle.net/10138/306233>

publishedVersion

Downloaded from Helda, University of Helsinki institutional repository.

This is an electronic reprint of the original article.

This reprint may differ from the original in pagination and typographic detail.

Please cite the original version.

Neonatal screening av metabola sjukdomar

RISTO LAPATTO

Målet med att screena för metabola sjukdomar hos nyfödda är att hitta en behandlingsbar ärftlig metabol sjukdom innan den orsakar problem. Neonatal screening har tillämpats i västländerna i mer än 50 år, och verksamheten har räddat många spädbarns liv och den psykiska och fysiska utvecklingen har tryggats för ännu fler. För närvarande tas också i Finland blodprov på bebisar vid 3–5 dygns ålder för screening av 22 allvarliga metabola sjukdomar. Samma prov kan också användas för att screena för andra sjukdomar, och screening för allvarlig immunbrist håller på att inledas också hos oss. Sjukdomarna väljs ut efter grundligt övervägande, där man beaktar individen, familjen och samhället. Screeningen utvecklas fortlöpande och listan på screenade sjukdomar justeras när nya rön kommer fram.

Ärftliga metabola sjukdomar är sällsynta men de är många och varierande. Diagnosen fördröjs ofta och patienten har hunnit utveckla irreparabla skador. Screening av nyfödda gör det möjligt att hitta vissa sjukdomar och inleda behandlingen innan skador har utvecklats. Screening är inte diagnostik i egentlig mening, utan den inriktas på en viss befolkningsgrupp och avser att bland den stora massan hitta de få som har ökad risk att ha den screenade sjukdomen. De erbjuds sedan närmare undersökningar för att bekräfta eller avfärda diagnosen. Nyfödda i Finland undersöks också kliniskt för att hitta sjukdomar, skador och andra avvikelser innan de hinner orsaka symtom eller andra problem. Där ingår hörselundersökning, mätning av blodets syresaturation och nu för tiden också ett blodprov på läskapper för att screena för metabola sjukdomar.

Screeningens historia

Mikrobiologen Robert Guthrie arbetade på 1960-talet inom patientorganisationer för

personer med utvecklingsstörning. Där såg han vilken viktig orsak till utvecklingsstörning fenylketonuri (PKU) är. Redan på 1950-talet hade Bickel och andra visat att mängden fenylalanin i kosten inverkar på sjukdomens utveckling (1). Kosten har fortfarande stor betydelse vid behandlingen av flera metabola sjukdomar. Guthrie slöt sig till att tidigt insatt dietbehandling förbättrar patienternas prognos, och han utvecklade en metod som grundar sig på analys av ett blodprov som har torkats in i läskapper (2). Det möjliggjorde snabb och billig screening med hög kapacitet som på kort tid spreds världen över (3). Femtioårsdagen för screening av metabola sjukdomar har nyligen firats på olika håll i världen, bland annat i Sverige (4).

PKU är den vanligaste monogena orsaken till utvecklingsstörning i västländerna (incidensen i Europa är cirka 1:10 000) (5). Elimineringen av sjukdomens skadeverkningar har varit så framgångsrik att den neonatala screeningen för metabola sjukdomar har fått rikligt med positiv uppmärksamhet, och man har försökt utveckla screeningen för att få liknande nya framgångshistorier.

Också i Finland såg man allvarligt på frågan, men den avvikande genpoolen i vårt land gör att PKU är ytterst sällsynt bland den finländska befolkningen (6). Därför ansågs det på 1960- och 1970-talen på goda grunder vara onödigt att börja med PKU-screening för alla nyfödda i Finland. Det gjorde att ingen screeningorganisation utvecklades, vilket senare fördröjde införandet av screening för andra metabola sjukdomar.

SKRIBENTEN

Risto Lapatto är pediatriker och arbetar på HUS. Han behandlar barn och vuxna med kongenitala metabola sjukdomar. Dessutom är han ordförande för Suomen metabolinen klubi, som har som mål att främja kompetensen i diagnostik och behandling av metabola sjukdomar.

Utvecklingen av effektiva immunologiska analysmetoder för att mäta tyroxin och tyreotropin (TSH) i början av 1970-talet gjorde det möjligt att foga kongenital hypotyreos till screeningprogrammet och senare har också andra sjukdomar tillkommit som kan screenas immunologiskt. Kongenital hypotyreos är lätt att behandla och behandlingsresultatet är utmärkt. Sjukdomen förekommer lika mycket i Finland som i andra länder, och screeningen har gett utomordentliga resultat i vårt land. Ett laboratorieprov på navelsträngsblod har använts i mer än 30 år i vårt land för att screena sköldkörtelfunktionen (7). Navelsträngsprovet, som har utvecklats av finländare, är snabbare än läskpappersprovet och det är lätt att få provet infört överallt. Det fungerar bra och gör att flera barn årligen undgår bestående skada. Tyvärr lämpar sig inte navelsträngsprovet för screening av egentliga metabola sjukdomar, eftersom den nyföddas egen ämnesomsättning måste komma igång innan provet tas. Det innebär i praktiken 2–5 dygns ålder. Än så länge har man i vårt land fortsatt med särskild screening med navelsträngsblod, men när tillräcklig täckning med läskpappersscreening uppnås kan man sluta med navelsträngsproven.

Den biokemiska analystekniken utvecklades bland annat i och med masspektrometrin, och sedan 1990-talet har flera länder börjat screena för nya sjukdomar (8). Tandemmasspektrometrarna revolutionerade screeningen, eftersom de gjorde det möjligt att på samma gång mäta flera aminosyror, organiska syror och acylkarnitiner i provet. Från att ha screenat för enstaka sjukdomar övergick man till att screena för flera sjukdomar samtidigt. Också i Finland infördes för cirka fem år sedan ett nationellt program för screening av metabola sjukdomar hos nyfödda där masspektrometrisk analys spelar en central roll.

Tabell I visar de sjukdomar som för närvarande screenas hos oss. Listan grundar sig på samarbete mellan läkare som diagnostiserar och behandlar dessa patienter och screeningcentret Saske, och den är i stort sett likadan som i de övriga nordiska länderna. Den utgör också grunden för screening i många andra länder (9).

I en del länder omfattar screeningen förutom metabola och endokrinologiska sjukdomar också bland annat hematologiska och immunologiska sjukdomar samt cystisk fibros (10), som alla undersöks med samma prov. I takt med att metoderna utvecklas kan screening införas för flera sjukdomar, men när

Tabell I. Sjukdomar som för närvarande screenas i Finland (allmänt använda förkortningar).

Endokrinologiska sjukdomar

Kongenital hypotyreos (CH)
Kongenital binjurebarkhyperplasi (CAH)

Sjukdomar i metabolismen av aminosyror

Arginasbrist (ARG-brist)
Argininosuccinatlyasbrist (ASL-brist)
Fenylketonuri (PKU)
Homocystinuri (HCY)
Hyperornitemi-gyratatrofi (HOGA)
Citrullinemi (CIT)
Tyrosinemi typ 1 (TYR 1)
Maple syrup urine disease (MSUD)

Sjukdomar i metabolismen av organiska syror

Glutarsyrauri typ 1 (GA 1)
Isovalieriansyrauri (IVA)
Metylmalonsyrauri (MMA)
Propionsyrauri (PA)

Sjukdomar i metabolismen av fettsyror

Karnitin-acylkarnitintranslokasbrist (CACT-brist)
Karnitin-palmitoyltransferasbrist typ 1 (CPT 1-brist)
Karnitin-palmitoyltransferasbrist typ 2 (CPT 2-brist)
Primär karnitinbrist (CUD)
Glutarsyrauri typ 2 (GA 2)
Medium-chain acyl-CoA-dehydrogenase deficiency (MCAD-brist)
Long-chain hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency (LCHAD-brist)
Very long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency (VLCAD-brist)

listan över sjukdomarna ses över måste många andra faktorer än bara screeningmetodens funktionalitet beaktas.

Etiska aspekter på screening

Screeningen är frivillig, men ambitionen är att göra den så heltäckande som möjligt. Det har ansetts att deltagande i denna screening inte medför sådan olägenhet att ett skriftligt samtycke av familjen är nödvändigt. Så har man förfarit i många länder. Detta grundar sig på att screeningprovet inte används för något annat ändamål. Om man vill använda proven till exempel för forskningsändamål, är tillstånd naturligtvis nödvändigt. Vissa länder

tillämpar det förfarandet och har upprättat värdefulla biobanker av proverna. Familjen kan neka till screeningen, vilket bör antecknas i patientjournalen, men ingen orsak behöver anges. Det är i sådana fall bra att trots allt kontrollera att det inte föreligger ett missförstånd.

Provtagningen orsakar smärta för bebisen, men den olägenheten ha ansetts vara mindre än den potentiella nyttan. Självfallet går barnets familj också igenom en stressreaktion om den får besked om ett avvikande screeningresultat (11). Det är därför viktigt att ge så bra förhandsinformation som möjligt och att också upplysa om att avvikande fynd ibland förekommer.

En del av de avvikande resultaten beror på naturliga variationer eller till exempel på avvikande kost, läkemedelsbehandling eller vitaminbrist hos modern. Adekvata undersökningar visar då snabbt att barnet är friskt. Undersökningar visar att stressen i samband med dessa falska alarm minskar i takt med att informationen förbättras (12). Det är alltid en fördel om familjen har att göra med någon som kan förklara vad det är fråga om. Därför bör alla som arbetar inom hälso- och sjukvården veta vad screening av metabola sjukdomar hos nyfödda innebär.

Det kan vara problematiskt om sjukdomen är mycket sällsynt i målpopulationen. Ingen kan säga var gränsen går för hur sällsynta sjukdomar det är värt att screena för. Tabell II visar allmänt accepterade principer för screening av nyfödda och för annan screening. De principer som ursprungligen framkastades av Wilson och Jungner 1968 (13) har under årens lopp bearbetats med avsikt att göra dem mer allmängiltiga, men det råder omfattande internationell konsensus om de huvudsakliga riktlinjerna (14). Ett problem är att många saker är subjektiva.

Bedömningen försvåras också av sjukdomarnas mycket varierande prevalens i olika populationer. Den senaste tiden har begreppet verkningsfull behandling och tillgången till den lyfts fram. Nya läkemedel mot metabola sjukdomar har kommit in på marknaden, men de är ofta ytterst dyra och sjukvårdssystemet har inte råd med dem i alla länder. Vanligen har man inte hunnit göra långvariga uppföljningsstudier med de nya läkemedlen, och därför grundar sig bedömningen av deras verkningsfull på relativt lite information. Hur exempelvis lysosomala sjukdomar lämpar sig för screening är föremål för livlig diskussion. Vissa länder har redan infört screening för dem, vissa andra håller på att införa screening

Tabell II. Etiska principer för screening.

Screeningprogrammet ska tillgodose ett klart behov.
Screeningen ska ha en definierad målpopulation.
Screeningen ska ha klara mål.
Det måste finnas evidens för screeningen är verkningsfull.
Programmet ska innefatta utbildning, testning, kliniska tjänster och administration.
Kvaliteten måste övervakas så att potentiella risker med screeningen minimeras.
Programmet ska garantera evidensbaserad valfrihet, sekretess och respekt för individens frihet.
Programmet ska främja jämlikhet och garantera att alla har möjlighet att delta.
Utvärderingen av programmet måste planeras på förhand.
Allt som allt bör fördelarna vara större än nackdelarna.

och en del länder, bland dem Finland, följer fortfarande hur situationen utvecklas (15).

Ekonomisk utvärdering av screening av nyfödda har gjorts också i Finland. Det går att räkna ut kostnaderna för behandling och screening, och för vissa sjukdomar är screeningen så effektiv att i tid insatt behandling minskar behandlingskostnaderna under hela livet så mycket att hela screeningen finansieras för ett år med att man hittar en patient (16). Dessutom måste död och lidande vägas in, och dem kan ingen prissätta.

God screening ger klart avvikande resultat för klart sjuka patienter, men bland annat ny genforskning har visat att många människor har lindriga avvikelser i sin ämnesomsättning. Det finns alltså inget enkelt svar på frågan vem som är sjuk och vem som är frisk. Denna svårighet märks också vid screeningen. Det är inte meningen att öka medikaliseringen och det är därför viktigt att endast screena för allvarliga sjukdomar.

Hur screeningen genomförs i Finland

Eftersom utvidgad screening av nyfödda inte har funnits så länge i Finland, har man satsat på information. Information måste ges bland annat på mödravårdscentralerna på olika språk för familjer som väntar barn. Också



Figur 1. Screeningprovet tas från sidan av bebisens häla (A). Ett helblodsprov pipetteras på ett läskapperskort (B). Närmare anvisningar finns på webbplatsen www.saske.fi.

vårdprofessionella behöver information. Det bör understrykas att det bara går att screena för en liten del av de metabola sjukdomarna, eftersom det allt som allt finns tusentals sådana sjukdomar. Dessutom är målet med screeningen att hitta allvarliga sjukdomsformer – ett normalt screeningresultat utesluter alltså inte helt den screenade sjukdomen.

Behandlingen av de screenade sjukdomarna kräver specialkunskande och det är nödvändigt att trygga detta kunskande i vårt land. Vi har ingen specialitet för metabola sjukdomar, men det behövs kliniker, näringsterapeuter, laboratorieläkare, biokemister och andra för att de patienter som screeningen upptäcker ska få nödvändig vård, där specialdiet och läkemedelsbehandling spelar en viktig roll. I sällsynta fall krävs transplantation av stamceller eller organ.

Ett kapillärt blodprov tas från sidan av hälen på ett läskapper enligt Figur 1 tidigast vid 48 timmars ålder. Provat torkas och skickas till screeningcentret i Åbo. Positiva fynd meddelas omedelbart per telefon de behandlande enheterna. I vissa fall måste bebisen omedelbart kallas till kontroll, i andra fall kan man vänta ett par dagar.

Om de kompletterande undersökningarna visar att det är fråga om någon av de screenade sjukdomarna är behandlingen livslång, och familjen inser snabbt att det är en stor fördel att få information om sjukdomen i tid. Det gäller också fall där det upptäcks en annan sjukdom än den som screeningen gällde, till exempel en leversjukdom som är orsaken till det avvikande screeningresultatet. Enligt nuvarande uppfattning hittar man i Finland säkerställda fall av metabol sjukdom med ungefär samma frekvens som på andra ställen i världen (cirka ett av 4 000 screenade barn).

Screeningens kvalitet

Sensibiliteten och specificiteten för screening av metabola sjukdomar är utmärkta. Eftersom målet är att minimera antalet falskt negativa, alltså situationer där en verklig sjukdom inte hittas, är det ofrånkomligt att det förekommer avvikande resultat också för bebisar som inte har sjukdomen. När screeningresultatet bara är lindrigt avvikande, räcker det vanligen med att ta ett nytt screeningprov för att säkerställa att allt är som det ska. Om också det resultatet är avvikande eller om det första provet är klart avvikande, måste man snabbt skrida till diagnostiska undersökningar.

De sjukhus som deltar i screeningen måste dels se till att ordna en heltäckande provtagning på de provkort som screeningcentret tillhandahåller, dels snabbt skicka proven till centret. Det måste finnas en handlingsplan för avvikande resultat som säkerställer att familjen kontaktas snabbt och att adekvata utredningar görs.

Också prematurer och sjuka nyfödda måste screenas vid lämpligt tillfälle. Olika situationer handhas på olika sätt och tydliga planer måste upprättas med användande av experthjälp. Exempelvis är halten av 17-hydroxiprogesteron, som används för screening av kongenital binjurehyperplasi som leder till underfunktion av binjurebarken, förhöjd hos en stor del av prematurerna, vilket gör att ett nytt prov måste tas om 1–2 veckor.

Grunden för screeningen är att mäta halten av ämnesomsättningsprodukter i blodprovet.

Halten påverkas av många faktorer, såsom olika sjukdomar hos bebisen eller mamman. Också blodtransfusioner, avvikande nutrition, läkemedelsbehandling och annat måste beaktas vid screeningen. Utgående från laboratoriets referensvärden definieras alarmgränser, och gränserna kontrolleras allt emellanåt.

Målet bör vara att medborgarna behandlas lika, alltså att screeningen är enhetlig i hela landet. Samarbetet har fungerat bra i Finland, och utan föreskrifter har man kunnat upprätta ett system som garanterar alla nyfödda i landet en liknande screening som i andra länder oberoende av hemort eller föräldrarnas bakgrund. När hälso- och sjukvårdssystemet reformeras är det viktigt att trygga tillgång till vård på lika villkor för alla.

Framtiden

I många andra länder genomförs screening som utnyttjar mer omfattande laboratorieanalyser, bland annat med avseende på metabola sjukdomar, hemoglobinopatier, immunbrist och cystisk fibros (17). Det är inte värt att rakt av kopiera något annat lands screeningsystem i Finland. Trots att informationen är bristfällig eftersom sjukdomarna är sällsynta, måste man försöka klargöra hur meningsfull screening är för varje enskild sjukdom med hjälp av bland annat kriterierna i Tabell II.

Screeningar ger erfarenheter som är till stor nytta i beslutsfattandet. Sjukdomar som visar sig vara så lindriga att screening inte förbättrar prognosen kan strykas i listan. För vissa sjukdomar är screeningen tekniskt komplicerad. Om det kommer för många falska alarm måste man därför ta ställning till hur ändamålsenlig screeningen är.

Både screeningmetoderna och den kliniska behandlingen utvecklas, och nya sjukdomar kan komma att upptas på listan. Det är lätt att ta bort och lägga till i screeningprogrammet eftersom man inte behöver ändra screeningorganisationen. Från kostnadssynpunkt är det av betydelse om det för nya screenade sjukdomar behövs helt nya laboratoriemetoder och apparater eller om man kan få resultatet med de nuvarande analyserna. Man måste överväga om varje sjukdom i sig måste uppfylla kriterierna för screening eller om sådana sjukdomar kan tas med som man får så att säga på köpet trots att screening för enbart den sjukdomen inte är ändamålsenlig.

Proven innehåller också DNA från bebisen, och att använda det vid screeningen kommer

säkert att vara föremål för livlig diskussion de närmaste åren. Om vi får tillräckligt mycket kunskap om betydelsen av genmutationer och om de genetiska metoderna blir mer exakta och prismässigt mer konkurrenskraftiga, kan genetisk screening erbjuda en möjlighet att hitta ett betydligt större antal sjukdomar än de några tiotal som nu omfattas av screeningen. En intressant vision är att man då kunde återgå till prov på navelsträngsblod och på så sätt snabba upp verksamheten och göra det lättare att maximera täckningen. Bebisen kunde få med sig sitt genom redan vid utskrivningen från förlossningsjukhuset.

Också biobankerna har kommit för att stanna. Screeningproverna är föremål för ett livligt intresse, och också frågor kring data-skydd, lagar och bestämmelser samt etiska synpunkter har blivit viktigare. Det är klart att tillståndsförfarandet för screeningproverna måste ses över om man avser att använda proverna till något annat än screening. Det behövs också diskussion kring vilka andra användningsområden som kan godkännas. Områden som har förts fram är bland andra forskning, brottsutredning och identifiering av personer. Man måste också komma överens om vem som ska besluta om detta. I vissa länder styrs screeningorganisationen av ett multidisciplinärt råd, där olika berörda parter och expertisområden är representerade.

Risto Lapatto
risto.lapatto@helsinki.fi

Bindningar:

Författaren har fått stöd för att delta i och organisera konferenser om metabola sjukdomar.

Referenser

1. Bickel H, Gerrard J ja Hickmans EM. Influence of phenylalanine intake on phenylketonuria. *Lancet* 1953;265:812–813.
2. Guthrie R ja Susi A. A simple phenylalanine method for detecting phenylketonuria in large populations of newborn infants. *Pediatrics* 1963;32:338–343.
3. Boyle CA, Bocchini JA Jr, ja Kelly J. Reflections on 50 years of newborn screening. *Pediatrics* 2014;133:961–963.
4. Ohlsson A, Bruhn H, Nordenström A, ym. The Spectrum of PAH Mutations and Increase of Milder Forms of Phenylketonuria in Sweden During 1965–2014. *JIMD Rep*. 2016 Jul 28. [Epub ahead of print].
5. Van Spronsen FJ, van Wegberg AMJ, Ahring K et al. Key European guidelines for the diagnosis and management of patients with phenylketonuria. *Lancet* 2017; 8587(16)30320–5.
6. Simell O. PKU-sjukdomen i Finland – en populationsgenetisk kuriositet. *Läkartidningen* 1974;71:1170.
7. Virtanen M, Perheentupa J, Mäenpää J et al. Finnish national screening for hypothyroidism. Few false positives, early therapy. *Eur J Pediatr* 1984;143:2–5.
8. Millington DS, Kodo N, Norwood DL ja Roe CR. Tandem mass spectrometry: a new method for acylcarnitine profiling with potential for neonatal screening for inborn errors of metabolism. *J Inher Metab Dis* 1990;13:321–324.

-
9. Loeber JG, Burgard P, Cornel MC ym. Newborn screening programmes in Europe; arguments and efforts regarding harmonization. Part 1. From blood spot to screening result. *J Inherit Metab Dis*. 2012;35:603–611.
 10. Berry SA. Newborn screening. *Clin Perinatol* 2015;42:441–53.
 11. Dhondt JL. Expanded newborn screening: social and ethical issues. *J Inherit Metab Dis* 2010; 33:S211–7.
 12. Schmidt JL, Castellanos-Brown K, Childress S et al. The impact of false-positive newborn screening results on families: a quantitative study. *Genet Med* 2012;14:76–80.
 13. Wilson JM ja Jungner JF. Principles and practice of screening for disease. Geneva (Switzerland): World Health Organization Public Health Papers, no 34; 1968.
 14. Andermann A, Blancquaert S, Beauchamp S et al. Revisiting Wilson and Jungner in the genomic age: a review of screening criteria over the past 40 years. *Bull World Health Organ* 2008; 86:241–320.
 15. Howell R. Suullinen esitys kokouksessa: 2017 Newborn screening present and future. Rio de Janeiro, Brasilia, 4.9.2017.
 16. Autti-Rämö I, Laajalahti L, Koskinen H et al. Vastasyntyneiden harvinaisten aineenvaihduntatautiin seulonta. FinOHTA raportti 22, 2004.
 17. Wilcken B ja Wiley V. Fifty years of newborn screening. *J Paediatr Child Health* 2015; 51:103–107.

Summary

Neonatal screening of metabolic disorders

Newborn screening for metabolic diseases has been going on for more than 50 years in the Western world, and it has saved many lives and improved physical and mental development even more. Now, also in Finland, a newborn screening sample is taken at 2-5 days of age. This allows the detection of 22 serious metabolic diseases, and the same sample can be used for screening of other diseases as well. Screening is under constant development, and the list of diseases screened for is edited based on the accumulating knowledge.